FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

ANNEE : 1969 N° : 2

THESE

pour
le

DOCTORAT en MEDECINE

DIPLOME D'ETAT
par

Agnès SAUVALLE

Née TESSON

Née le 1er NOVEMBRE 1944 à CAEN

EXTERNE DES HOPITAUX D'ANGERS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 30 MAI 1969

LE DIAZOXIDE ; application dans une hypoglycémie

PRESIDENT : M. le DOYEN PORIN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542712_0004

Par délibération en date du 29 MAI 1969

la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de CAEN

DIRECTEUR HONORAIRE ..... : M. MORICE

PROFESSEUR HONORAIRE ..... : M. VIGOT

DOYEN ..... : **J. PORIN**

PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.	BONNET	Clinique obstétricale
	GUIBE	Clinique chirurgicale
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Pathologie générale et expérimentale
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	OLIVIER	Clinique médicale
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VILLEY	Clinique médicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

MM.	BRION	Neurologie et psychiatrie
	CAEN	Hématologie, sérologie, immunologie
	CATTAN	Médecine générale et thérapeutique
	DAVERNE	Electro-radiologie

MAITRES DE CONFENCES AGREGES (suite) :

MM.	DESCHAMPS	Dermatologie
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique
	FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
	GUIHARD	Médecine générale
	IZARD	Histologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie et psychiatrie
	PIN	Biochimie
	PHELINE	Anatomie
	POILPRE	Neurologie et psychiatrie
	THERET	Histologie
	VALLA	Médecine générale et therapeutique
	VENEZIA	Pédiatrie

A MES PARENTS,

A MON MARI ET MES FILS,

A MA FAMILLE,

ET A TOUS MES AMIS,

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

Monsieur le Professeur RENE TESSON,

Ancien Interne des Hopitaux de Paris,

Professeur de Clinique Chirurgicale,

Chirurgien de l'Hôtel-Dieu d'ANGERS,

Chevalier de la Légion d'Honneur.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur PORIN,

Professeur de Clinique Médicale,

Doyen de la Faculté de Médecine et Pharmacie de CAEN,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui nous a confié le sujet de cette thèse
et a bien voulu nous guider dans ce travail,

En témoignage de notre respectueuse gratitude.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Professeur ROUCHY,

Monsieur le Professeur DELAITRE,

Monsieur le Professeur PERREAU,

Monsieur le Professeur FRESSINAUD,

Monsieur le Docteur BONHOMME,

Monsieur le Professeur OLIVIER,

A MESSIEURS LES PROFESSEURS AGREGES :

RESTARD, RENIER, THUAU, JOUBAUD,

A MES INTERNES.

LE DIAZOXIDE ; application dans une hypoglycémie

- P L A N -

I - INTRODUCTION

II - Ière PARTIE - LE DIAZOXIDE :

1 - Historique
2 - Structure chimique
3 - Mécanisme d'action - Etude pharmacodynamique
4 - Essais cliniques et indications thérapeutiques
5 - Posologie - Voie d'administration
6 - Analyse des effets secondaires

III - IIème PARTIE - OBSERVATION :

1 - Diagnostic d'hypoglycémie organique

1 - Histoire de la maladie
2 - Examen clinique

2 - Diagnostic d'hypoglycémie organique pancréatique (explorations biologiques)

1 - élimination d'une insuffisance cortico-surrénale ou hypophysaire,
2 - élimination d'une affection ou insuffisance hépatique,
3 - élimination d'une tumeur extra-pancréatique hypoglycémiante,
4 - On retient le diagnostic d'hypoglycémie organique d'origine pancréatique :

- glycémies à jeun,
- cycle glycémique,
- hyperglycémie provoquée par voie orale
- test à l'arginine,
- dosage d'insulinémie,
- artériographie sélective,

IIIème PARTIE - Traitement par le Diazoxide - Résultats

1 - Sur le plan clinique,

2 - Sur le plan biologique,

- glycémie,
- insulinémie,
- T.A.

3 - Effets secondaires,

IV - CONCLUSIONS

- I N T R O D U C T I O N -

Le traitement des hypoglycémies est souvent décevant. En dehors du cas des tumeurs langerhansiennes et des tumeurs extra pancréatiques hypoglycémiantes qui relèvent de la chirurgie, les hypoglycémies sont généralement inaccessibles à un traitement étiologique, quelles soient dues :

- soit à une tumeur maligne métastatique,
- soit à une hypoglycémie hépatogène,
- soit à un trouble du stockage du glycogène,
- ou que leur mécanisme soit difficile à définir.

La plupart des méthodes thérapeutiques sont peu efficaces. Une restriction de l'apport alimentaire en leucine, le recours aux corticostéroïdes et à l'ACTH, l'emploi du glucagon, de l'hormone STH, d'adrénaline, d'éphédrine, d'alloxane ou une pancréatectomie sont suivis de résultats variables et souvent paradoxaux.

C'est alors que l'on a expérimenté le "DIAZOXIDE", dérivé sulfamidé benzothiodiazolé : d'abord introduit en thérapeutique comme hypotenseur sans action diurétique, il s'est révélé avoir une action hyperglycémiante marquée.

Nous étudierons d'abord les propriétés du DIAZOXIDE puis nous rapporterons les heureux résultats cliniques dans une hypoglycémie sévère d'origine pancréatique probable.

- H I S T O R I Q U E -

L'observation expérimentale première de l'action hyperglycémiante de certains dérivés sulfamidés benzothiodiazolés est faite par LOUBATIERES dès 1944.

Puis, cette même propriété est retrouvée lors de l'utilisation chez l'homme de benzothiodiazines comme substances antihypertensives et diurétiques. En 1958, au cours d'un traitement par la chlorothiazide, WILKINS note l'apparition d'une hyperglycémie et glycosurie.

En 1962, DOLLEREY et PENTECOST traitent l'hypertension artérielle par le diazoxide, corps voisin de la chlorothiazide hypotenseur non diurétique. Ils constatent chez deux malades sains, avec tests de tolérance au glucose préalablement normaux, l'induction d'un diabète grave. Ce trouble de la glyco-régulation est facilement corrigé par l'insuline et après arrêt du traitement les tests de tolérance au glucose se normalisent. Dès lors ce produit synthétisé par la Schéring Corporation sera utilisé pour ses effets hyperglycémiants.

Chez les diabétiques, l'utilisation de diurétiques sulfamidés provoque une diminution de la tolérance au glucose.

En 1963, WOLFF et PARMLEY montrent que le diazoxide a une action hyperglycémiante supérieure et potentialisée par les benzothiadazines.

En 1964, DRASH et WOLFF publient la première utilisation clinique du diazoxide dans une hypoglycémie due à une sensibilisation à la leucine. Chez ce garçon de quatre ans, les doses de 12 mg/kg/jour entraînent une hyperglycémie régulière fonction de la posologie, dont l'effet se fait sentir six à douze heures après le début du traitement. Il résulte une disparition des symptômes nerveux de l'hypoglycémie et une nette amélioration de l'état général du malade.

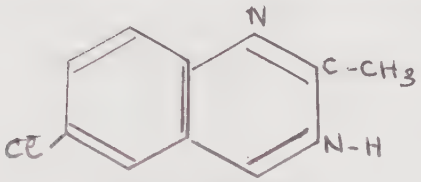
En 1965, MARKS et SAMOLS rapportent les heureux résultats de la thérapeutique par le diazoxide chez un adulte et trois enfants avec des hypoglycémies d'étiologies différentes. Pour l'adulte, c'est un hyperinsulinisme du à un néo du pancréas compliqué de métastases.

DECOURT et de GENNES, en 1966, confirment le bénéfice de l'emploi du diazoxide dans un carcinome langerhansien avec métastases hépatiques.

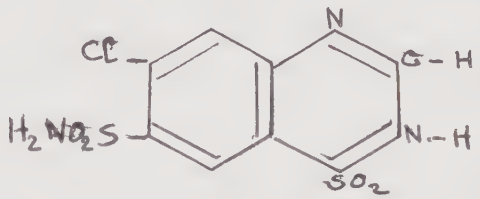
Ce bref rappel historique retrace les différentes étapes qui ont contribué à découvrir la propriété hyperglycémiante du diazoxide, laissant pressentir une valeur thérapeutique indiscutable, justifiée par l'explication du mécanisme d'action.

- STRUCTURE CHIMIQUE & MECANISME D'ACTION -

Le DIAZOXIDE ou 3-méthyl-7-chlore 1,2,4,-benzothiadiazine-I, I,- diozyde peut être considéré comme un sulfamide dont le groupement sulfonamide est inclus dans un cycle. C'est un produit de la catégorie des agents anti-hypertenseurs appelés benzothiadiazines. Sa formule structurale montre bien sa corrélation avec la chlorothiazide.



DIAZOXIDE



CHLOROTHIAZIDE

Des tentatives expérimentales en vue de déterminer la pharmacodynamie de ce produit ont été effectuées par un certain nombre d'auteurs, mais leurs travaux n'ont pas abouti à des conclusions déterminantes sur les mécanismes impliqués ainsi que sur leur importance relative. C'est à LOUBATIERES et son équipe que revient le mérite d'avoir analysé tous les mécanismes de l'action hyperglycémiante du DIAZOXIDE, résumant ses conclusions en trois points :

- 1er point : Action inhibitrice sur la secrétion basale d'insuline, c'est le mécanisme essentiel.
- 2ème point: Action stimulante directe et indirecte sur l'adrénalino-sécrétion.
- 3ème point: Action peu probable du diazoxide sur les processus enzymatiques hépatiques.

Décrivons les expériences réalisées par LOUBATIERES.

1er point : Le Diazoxide exerce une action freinatrice sur l'insulino-sécrétion.

Le fait est établi dans deux genres d'expériences :

1° - sur le pancréas de chien in situ
2° - sur le pancréas de rat perfusé in vitro

1) Sur le pancréas de chien in situ.

a) Sur le chien anesthésié et hépariné, le sang d'origine pancréatique est recueilli grâce à une canule en T introduite entre les deux extrémités de la veine pancréatico-duodénale, sectionnée près de son abouchement dans la veine porte. Le dispositif permet de déterminer le débit sanguin et de prélever le sang destiné aux dosages.

Le sang veineux est recueilli avant l'administration de diazoxide, puis 10 minutes, 30 minutes et 1 heure trente minutes après la fin de la perfusion I.V. périphérique de diazoxide (20 mg.kg à raison de 1 mg.kg/mn.

On fait les dosages suivants :

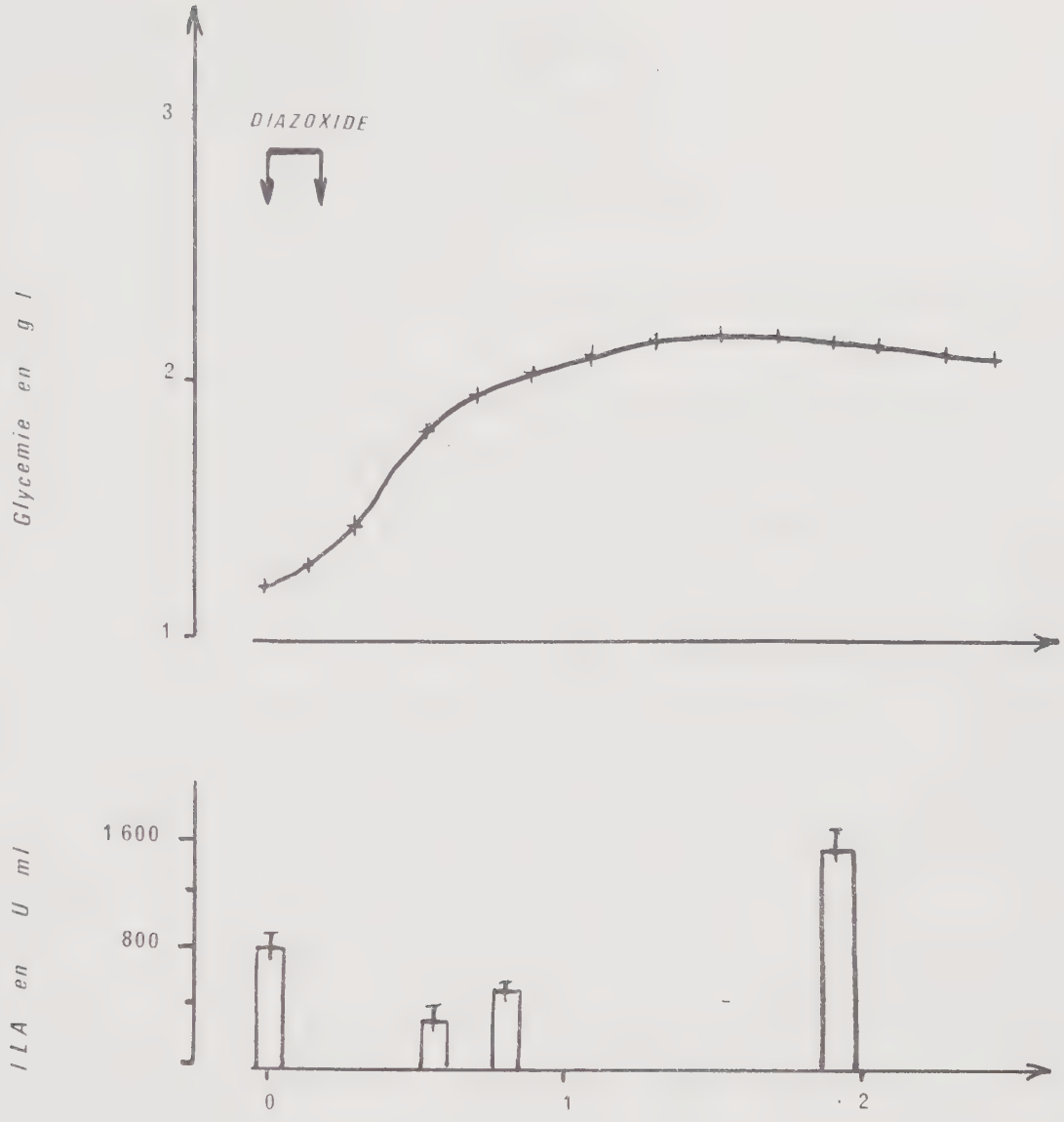
- dosage de la glycémie par "prélévement continu".
- dosage de l'activité insulinique du plasma (I.L.A.)
- sur le tissu adipeux de l'épididyme du rat.
- dosage radio-immunologique de l'insuline (I.R.I.)

b) la même expérience est réalisée sur le chien surrenalectomisé.

c) Conclusions :

I - Freinage de la secrétion de l'insuline par le Diazoxide l'administration de diazoxide réduit considérablement et d'une manière parrallèle, aussi bien l'I.L.A. que

l'I.R.L. Cette réduction qui est constante, disparaît 1 H 30 après l'injection du produit, phénomène lié à la disparition des effets de la drogue dont la concentration diminue progressivement.



En haut : Evolution dans le temps des valeurs moyennes de la glycémie chez quatre chiens normaux ayant reçu 20 mg/Kg I.V. de diazoxide en 20 minutes.

En bas : Evolution de l'activité insulinique du plasma veineux pancréatico-duodénal chez ces mêmes animaux (chaque colonne représente la moyenne des valeurs de l'I.L.A. et porte indication de l'erreur standard.

2) Action réductrice du diazoxide sur l'insulino-sécrétion indépendante de la présence des surrénales : les variations de l'I.L.A. sont du même ordre chez le chien surrénalectomié et le chien normal.

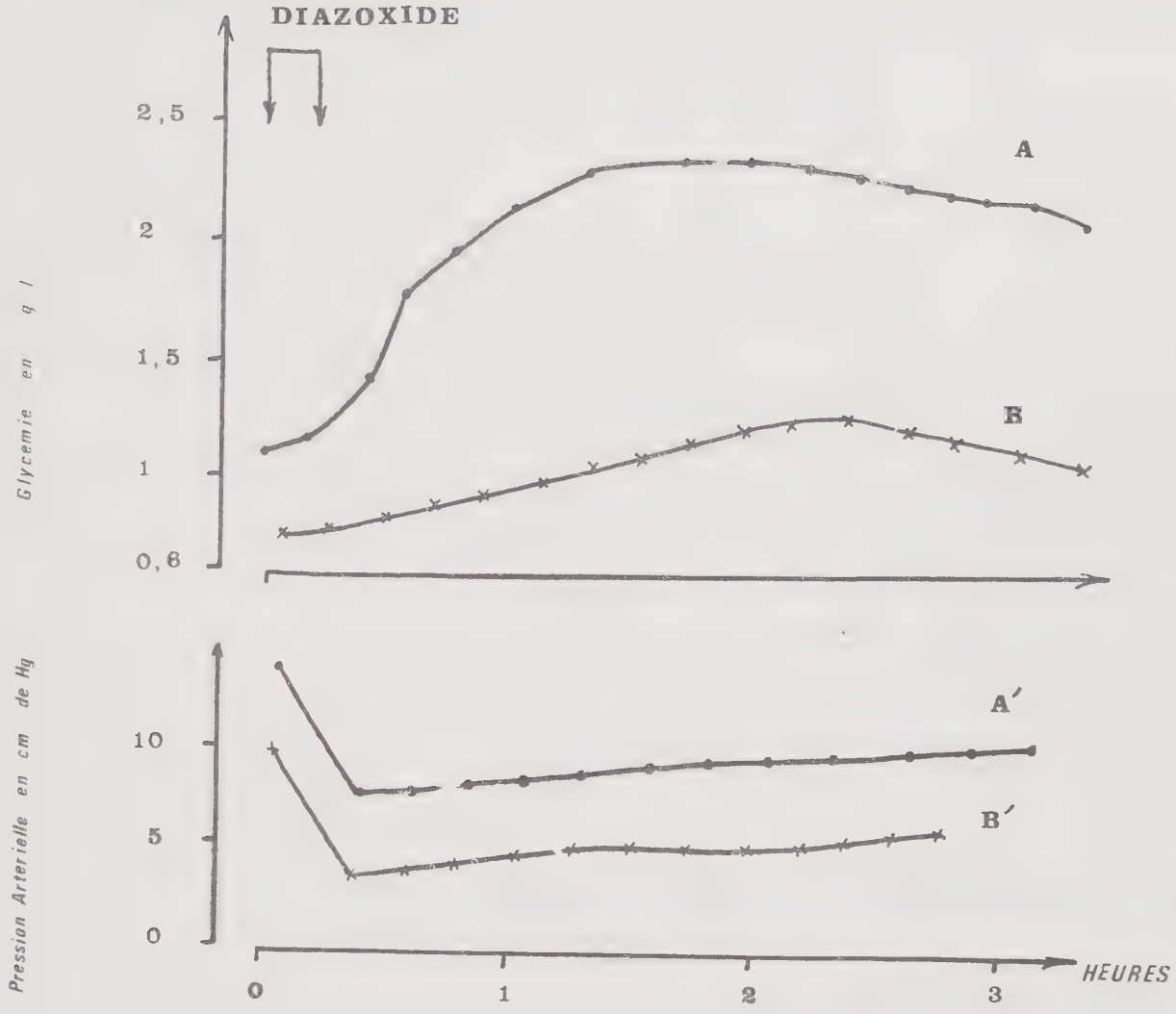
3) Action indépendante du débit sanguin pancréatique.

II - Sur le pancréas de rat perfusé in vitro :

Le même phénomène de réduction de l'insulino-sécrétion consécutive à l'administration de diazoxide est observé : l'addition de diazoxide au liquide de perfusion provoque une réduction rapide et profonde de la quantité d'insuline secrétée par le pancréas par rapport à la période témoin. La suppression du diazoxide du liquide de perfusion s'accompagne aussitôt du retour de la sécrétion d'insuline au rythme correspondant à la période témoin.

Les expériences démontrent donc qu'aussi bien in vitro qu'in vivo, le diazoxide freine la secrétion d'insuline par le pancréas, quelle que soit la méthode utilisée pour le dosage de l'hormone pancréatique (I.L.A. ou I.R.I.)

La même activité du Diazoxide a été vérifiée chez les sujets normaux (SELIZER et ALLEN), chez les diabétiques et chez des patients atteints de carcinome langerhansien (FAJANS), et dans tous les cas, l'hyperglycémie s'accompagnait d'une baisse de l'insuline radio-immunologique, d'un accroissement des acides gras plasmatiques.



(Société Biologique de Montpellier)

Les courbes A et A' représentent respectivement l'évolution de la valeur moyenne de la glycémie et celle de la pression artérielle chez 10 chiens normaux ayant reçu 20 mg/kg de diazoxide en injection intraveineuse et ce en 20 minutes.

Le même dispositif (courbes B et B') est utilisé pour 8 chiens surrénalectomisés.

2ème point : Le Diazoxide exerce une action stimulante directe et indirecte sur l'adrénalino-secrétion.

L'hyperglycémie provoquée par le Diazoxide relève de deux origines :

1) Une origine surrénale,
2) Une origine extra-surrénale,

1) - Une origine surrénale -

Chez le chien normal anesthésié : l'administration I.V. de 20 mg/kg de Diazoxide au rythme de 1 mg/kg/mn provoque :

a) une élévation rapide de la glycémie jusqu'à 2.30 gr une heure trente minutes après le début de l'injection.

b) une baisse de la pression artérielle de 45 %.

c) une élévation des catécholamines sanguines.

d) une augmentation du taux d'adrénaline.

2) - Une origine extra-surrénale -

Chez le chien anesthésié privé des deux surrénales, la même injection de Diazoxide provoque :

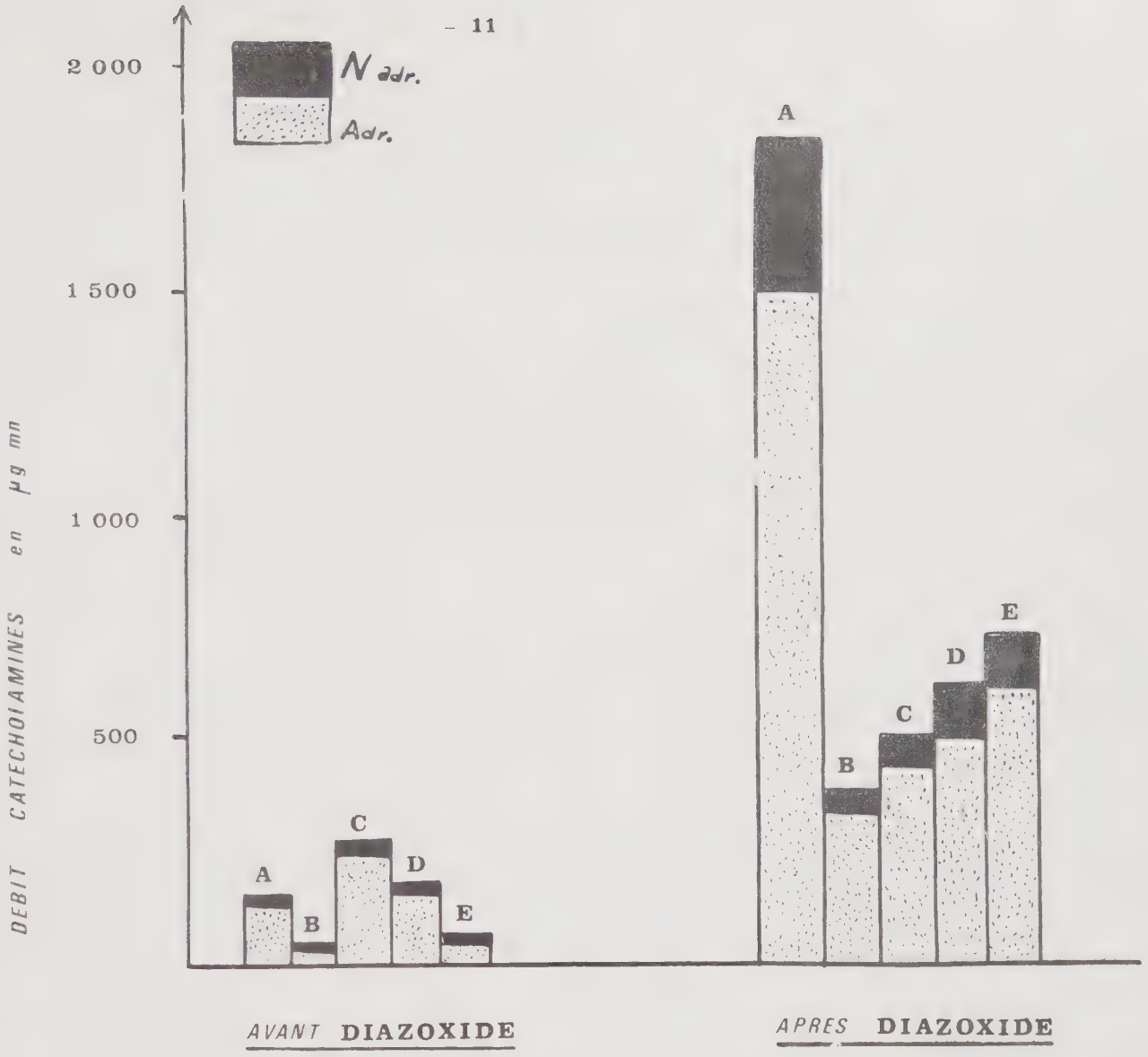
a) une élévation de la glycémie moins élevée et plus lente à s'installer.

b) une hypotension plus accusée.

c) une augmentation du taux de la noradrénaline.

Conclusions :

Dans l'action du Diazoxide se trouve impliquée la libération des catécholamines d'origine surrénalienne (essentiellement d'adrénaline) et extra-surrénalienne répartie dans l'organisme (noradrénaline).



Le graphique ci-dessus indique les débits en catécholamines dans la veine lombo-surrénale gauche au cours de cinq expériences chez le chien.

Le premier groupe de colonnes représente les valeurs obtenues avant l'injection de diazoxide; le deuxième groupe de colonnes représente les valeurs obtenues chez les chiens correspondants aussitôt après l'injection de diazoxide dans le sang irriguant les surrénales.

Le mécanisme de cette libération de catécholamines est en grande partie d'origine reflexe et lié à la réponse médullo-surrénale consécutive à l'hypotension créé par la drogue.

D'autre part, le Diazoxide possède une action stimulatrice directe sur l'adrénalino-sécrétion médullo-surrénale : l'injection directe de 1 mg de Diazoxide dans la glande surrénale déclenche une hypersecrétion d'adrénaline qui se traduit par l'hypertension et l'hyperglycémie.

Reprenons les travaux de l'école américaine : TABACHNICK, GULBENKIAN et SEIDMAN montrent que le Diazoxide peut entraîner une hyperglycémie chez des souris alloxanisées et chez des chiens dépancréatectomisés. De plus, l'on peut bloquer l'action hyperglycémiante du composé grâce à un traitement antérieur par un agent bloqueur B adrénergique, le méthoxamine isopropyl.

Les catécholamines ainsi libérées expliquent en partie, par leur action lytique sur le glycogène du foie, l'action hyperglycémiante du Diazoxide.

3ème point : Action du Diazoxide sur les processus enzymatiques hépatiques.

C'est un mécanisme controversé. Nous exposerons les hypothèses de l'école américaine, puis de l'école française.

1) - D'après les travaux de SENFT, le Diazoxide aurait une action sur le cycle de l'acide adénylique. La concentration de phosphorylase active dans le foie du rat est augmentée par le Diazoxide. Ce produit pourrait inhiber le cycle de l'acide adénylique au niveau de la phosphodiestérase et il y aurait une quantité accrue d'acide adénylique disponible pour convertir la phosphorylase inactive en phosphorylase active. La phosphorylase active est le médiateur enzymatique principal de la glycogénolyse.

2) - Pour LOUBATIERES, l'action directe éventuelle in vivo du Diazoxide sur les processus enzymatiques hépatiques impliqués dans la régularisation glycémique (phosphorylase, synthétase) ne constitue probablement pas un mécanisme prépondérant pour l'explication de l'action hyperglydémiante de la drogue.

EN CONCLUSION -

L'action hyperglycémiante du Diazoxide semble relever essentiellement de deux mécanismes :

1) Frainage de la secrétion d'insuline par la cellule B des ilôts de Langerhans.

2) Libération des catécholamines d'origine surrénale et extra-surrénale.

- Indications cliniques -

Le mécanisme d'action du Diazoxide justifie son utilisation à des fins thérapeutiques pour le traitement des syndrômes hypoglycémiques. La première utilisation clinique, rapportée dans la littérature apparaît dans un article de DRASH et WOLFF : un enfant atteint d'hypoglycémie due à une sensibilisation à la leucine demeure plus de deux ans sans crise hypoglycémique.

Les principales utilisations cliniques où le diazoxide s'est montré efficace sont les suivantes :

1 - Hypoglycémies graves dues à une hypersecrétion d'insuline, en particulier à cellules B des ilôts du pancréas malignes ou bénignes.

2 - Hypoglycémie idiopathique de l'enfance.

3 - Hypoglycémie de sensibilisation à la leucine.

4 - Néoplasmes extra-pancréatiques associés à une hypoglycémie.

5 - Maladie portant sur le stockage du glycogène.

6 - Hypopituitarisme.

- VOIE D'ADMINISTRATION, PRESENTATION et POSOLOGIE

- La voie d'administration est uniquement orale.
- La dose de Diazoxide est variable d'un malade à l'autre. Elle sera recherchée par tâtonnements, s'aidant de l'amélioration subjective du malade et des résultats biologiques. Schématiquement:

  1 - chez l'enfant, les doses de 3 à 17 mg/kg on été employées avec succès.

  2 - Chez l'adulte, la posologie varie de 100 à 800 mg par 24 heures, en une ou plusieurs prises associées à un régime normal ou fractionné en glucides.

- Les préparations pharmaceutiques actuellement employées sont :

  1 - Les capsules de Diazoxide de 50 et 100 mg

  2 - La suspension de Diazoxide de 50 mg/ml.

Les capsules sont généralement utilisées chez l'adulte et la suspension chez l'enfant. La solution de Diazoxide de 15 mg/ml n'est pas employée pour le traitement de l'hypoglycémie; elle est réservée au traitement intra-veineux des crises d'hypertension aïgue.

- EFFETS SECONDAIRES -

Certains effets secondaires ont été remarqués au cours de l'expérimentation du Diazoxide comme antihypertenseur : parmi ceux-ci citons l'irritation gastrique, oedème par rétention sodée, hypokaliémie, tachycardie supra-ventriculaire, hyperuricémie, hirsutisme, altérations hématologiques (éosinophilie, neutrophilie, thrombocytopénie).

Ces effets secondaires ont tous été constatés dans les études sur le Diazoxide en tant qu'agent hyperlycémiant, insistant surtout sur :

1 - les oedèmes aisément résorbables par l'administration d'une benzothiazine diurétique.

2 - l'hyperuricémie ne paraît pas significative.

3 - l'hirsutisme pose un problème esthétique; l'augmentation du développement des poils est d'environ 5 à 10 %, son étiologie reste obscure. Il n'existe aucun signe clinique ou biologique d'un syndrôme adrénogénital ou d'un syndrôme cushingoïde car l'excrétion des 17 céto-stéroïdes et des 17 hydroxy-stéroïdes dans les urines est normale, de même que le taux de testostérone dans le plasma.

Il sera donc prudent :

1 - de faire un bilan hématologique régulièrement,

2 - de faire des dosages d'acide urique et être très prudent

chez des sujets ayant présenté une histoire de goutte aigüe.

3 - De prévenir l'apparition de l'oedème, associant au traitement une benzothiadiazine diurétique.

4 - De contrôler la T.A. et l'état cardiaque.

5 - De ne pas administrer à des femmes en période d'activité génitale : l'action tératogène du Diazoxide n'est pas totalement éclaircie.

O B S E R V A T I O N

Madame J ..., âgée de 65 ans est hospitalisée le 15 Mai 1966 pour des accidents d'allure hypoglycémique.

L'histoire de la maladie est déjà longue, les premiers incidents remontent à 1960. Ils semblent avoir débuté après un "épisode grippal", consistant en une asthénie générale soudaine et croissante, un dérobement des jambes, des sueurs abondantes, de sévères céphalées frontales, avec anxiété, paleur du visage. Ces malaises survenant irrégulièrement, sans horaire fixe, à distance des repas, se répétèrent de façon capricieuse, plusieurs fois par jour, durant quelques minutes.

Après cette première phase, ils s'espacent et disparaissent pendant plusieurs mois.

C'est en juillet 1960 que le médecin traitant demande un dosage de la glycémie qui se révèle être basse; il conseille alors la prise orale de sucre.

Puis après une période d'accalmie, les malaises réapparaissent tout en se modifiant et en s'enrichissant de manifestations psychiques, allant de la simple obnubilisation transitoire, à la perte totale de conscience. Le plus souvent, il s'agit d'un état confusionnel avec désorientation temporo-spatiale : la malade a peine à parler, voit double ou trouble, ne reconnaît plus son entourage qui constate un tremblement du membre supérieur gauche. Il existe toujours une amnésie rétrograde.

Ces troubles surviennent loin des repas, vers 11 heures ou 17,30 heures, jamais la nuit, ni le matin au réveil (la malade se dépêche néanmoins de prendre le petit déjeuner). Un effort même minime est susceptible de les déclencher.

La malade sent venir la crise qui est annoncée par des sueurs et de la céphalée, si elle ingère du sucre, les malaises s'atténuent de telle sorte que pour les éviter, elle est arrivée à ingérer jusqu'à 500 gr de sucre en morceaux par jour, 1 Kg de miel par semaine, confitures, constituant une obésité monstrueuse.

Le 15 Mai 1966, à la suite d'une crise plus violente se compliquant d'un véritable coma, la malade est adressée dans le service.

Si l'on se fie à l'anamnèse, les accidents sont évocateurs d'une hypoglycémie organique. C'est une hypoglycémie :

- inférieure à 0,50 g. donnant lieu à des accidents neurologiques.
- ancienne, capricieuse dans son évolution puisqu'il existe des périodes de rémission spontanée.
- dont les troubles mal systématisés au début deviennent plus typiques;
    * survenant en période post-prandiale à distance des repas, jamais à jeun (comme l'indique la précipitation de la malade à prendre son petit déjeuner).

* déclenchés par un effort musculaire même minime et la restriction glucidique.

* réversibles après ingestion de glucose.

A l'examen, en mai 1966, Mme J ..., est dans un état semi-comateux capable de réagir aux incitations vives. C'est un coma sans signes de localisation neurologique, ni signes oculaires, pas de signes de Babinski, seulement une abolition des réflexes ostéo-tendineux. La glycémie est à 0,42 g/l.

La malade pèse 160 Kg et mesure 1 m,60. Cette obésité ancienne (jusqu'à l'âge de 28 ans 60 Kg.puis 100 Kg en 1940, 60 Kg puis 90 Kg) s'est considérablement aggravée depuis 1960. Elle est monstrueuse, répartie symétriquement sans prédominance régionale particulière. Le reste de l'examen somatique est pauvre, au niveau du cou, on ne note pas de goître, le palper de l'abdomen difficile est indolore (on remarque une énorme hernie ombilicale); l'examen neurologique est normal, en particulier pas de signe de Babinski; pas de signe de Chovatek même après épreuve garrot-hyperpnée; l'examen cardio-vasculaire est normal.

L'interrogatoire découvre peut d'antécédents pathologiques notables : une hypertension artérielle variable et modérée. Pas d'intoxication alcoolique chronique, sur le plan gynécologique : une grossesse normale, réglée à 16 ans, ménopausée à 48 ans. Pas de passé chirurgical.

Aucune maladie familiale, pas de diabète, pas d'affection thyroïdienne.

Venant d'analyser les éléments cliniques, il convient de mieux cerner le problème, en s'aidant des explorations biologiques, nous commencerons par éliminer, plusieurs hypothèses :

- 1) Une insuffisance cortico-surrénale ou hypophysaire,

Elles s'expriment toutes deux biologiquement, en marge de leur tableau clinique, par une chute profonde et permanente de l'excrétion urinaire des 17 CH et céto-stéroïdes. Plusieurs dosages sont effectués montrant des taux normaux.

	VOLUME URINAIRE	17 CETOSTEROIDES	17 HYDROXYSTEROIDES	CREATININE
27. 1 . 64	950 ml/24 H.	5 mg/24 H.	3,8 mg/ 24 H.	0,75 g/24 H.
20. 6 . 66	3.900	6,24	7,8	
23. 6 . 66	2.450	1,66		
27. 6 . 66	1.990	8,55		
IO. 4 . 68	2.000	18,3		

Pas de modifications radiologiques de la selle turcique.

- 2) Une insuffisance hépatique

Le bilan hépatique est sensiblement normal (cf. tableau des résultats).

Le transit baryté oeso-gastro-duodénal est normal.

L'épreuve de la B.S.P. donne le résultat suivant :

Rétention après 15 mn. 9 % - 5 %

" " 45 mn. 5 % - néant

	Tx de Prothr.	TESTS HEPATIQUES Hanger	Gros	Mac Lagan	Transaminases	BILIRUBINE Dir.	Ind.	Totale	Chol. total
16.5.66	50 %								1,98
20.5.66	84 %								
23.5.66	90 %	+	1cc45	18					
25.5.66					S.G.O.T. I3,5				
29.5.66						0	5,4	5,4	
13.6.66	77 %								
20.6.66	72 %								
4.7.66		+++	1cc7	46	S.G.O.T. 33,6 S.G.P.T. 22,4				
5.7.66	77 %	+++	1cc35	56		0	5	5	
18.7.66	72 %								
27.7.66	66 %					0	14	14	
25.I0.66	100 %	+	1cc5	30					1,70
9.II.66	100 %								
25.3.68	100 %	+		37	S.G.O.T. 9	0	5,3	5,3	2,74

- 3) Une tumeur extra-pancréatique hypoglycémiante.

Il n'existe aucune masse médiastinale sur le cliché thoracique.

La palpation des lombes et de l'abdomen est négative.

L'E.E.G. donne un tracé normal.

L'E.C.G. est normal.

La calcémie est de 91 mg.

- 4) Tous ces résultats négatifs nous orientent vers une origine pancréatique.

a) Les glycémies matinales successives à jeun oscillent entre 0,35 et 0,50 g.

(nous rappelons que tous les dosages de la glycémie sont effectués selon la méthode colorimétrique, le taux normal variant entre 0,90 g et 1.10 g.)

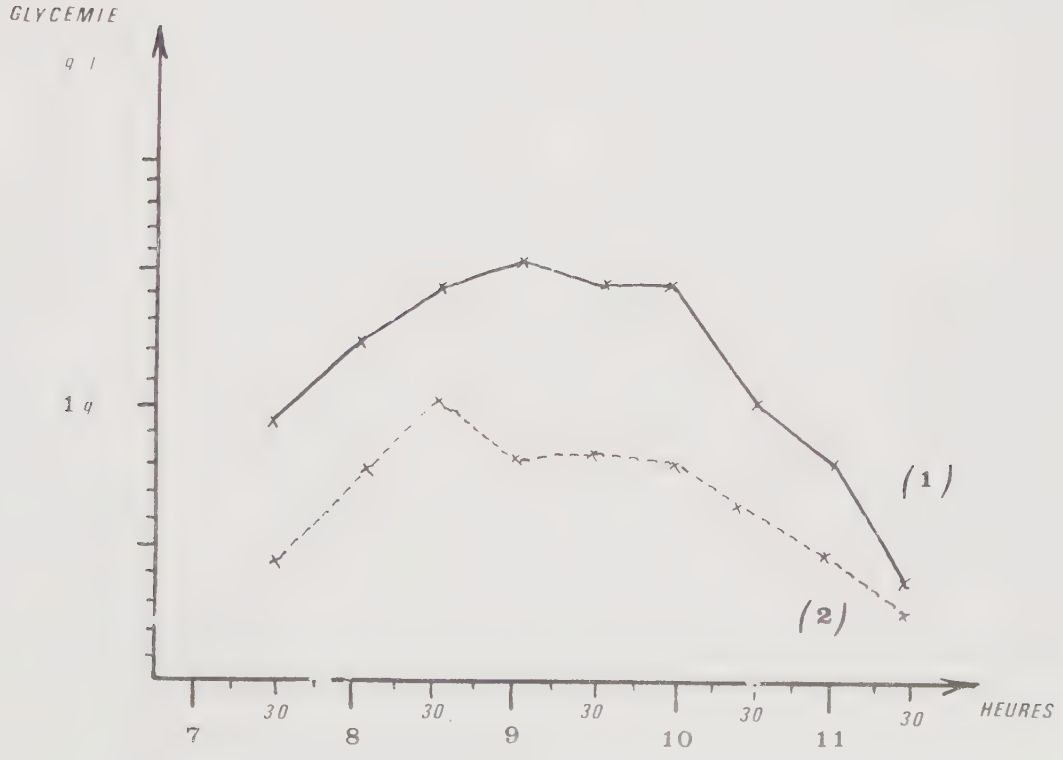
le 16 mai 1966 ..... 0,42 g/L.
le 17 mai ..... 0,35 g/L.
le 19 mai ..... 0,40 g/L.
le 23 mai ..... 0,50 g/L.

b) Le cycle glycémique est très bas

7 heures ..... 0,35 g/oo
11 heures ..... 0,40 g/oo
17 heures ..... 0,30 g/oo

c) L'hyperglycémie provoquée par voie orale donne une courbe difficilement interprètable. En cas d'hyperinsulinisme, elle se traduit par une diminution de la flèche d'hyperglycémie, suivie d'une dépression profonds et prolongée.

	(1) ——— Trait Plein	(2) - - - - - - - - Pointillé
7 h 30	: 0,96 g	0, 43 g
8 h	: 1,24	0, 75
8 h 30	: 1,42	1, 02
9 h	: 1,54	0, 78
9 h 30	: 1,46	0, 84
10 h	: 1,46	0, 78
10 h 30	: 1,02	0, 64
11 h	: 0,82	0, 49
11 h 30	: 0,30	0, 30



HYPERGLYCEMIES PROVOQUEES

Voici deux exemples de courbes obtenues :

(voir ci-dessous)

- 5) Le test au tolbutamide n'est pas fait en raison des dangers qu'il présente dans ce cas d'hypoglycémie si sévère.

- 6) Le test à l'arginine et le taux d'insuline donne les résultats suivants :

temps	:	0	30	60 mn.
glycémie	:	0,50	0,61	0,28 (g/L)
insulinémie	:	150	200	60 (micro-unités par m)

Le dosage de l'insuline, par la méthode radio-immunologique

est dû à l'obligeance du Docteur Rosselin.

Le taux au temps 0 est franchement pathologique, puisque d'après E SAMOLS la limite supérieure normale est de 70 U/ml et serait compatible alors avec une tumeur langerhansienne secrétante.

- 7) L'artériographie bi-sélective coeliaque et mésentérique supérieure est à l'heure actuelle d'un appoint diagnostique plus grand que toutes les méthodes biologiques d'exploration de la glycorégulation.

  En novembre 1966, la malade est hospitalisée dans le service du Professeur POILLEUX (Dr HERNANDEZ) dans le but de cet examen.

  L'artériographie est effectuée par abord direct de l'artère fémorale droite, sous anesthésie générale en raison de l'épaisseur du pannicule adipeux.

  Malheureusement, les angiographies n'apportent aucun élément positif, en particulier :

- pas de présence d'anomalie artérielle,

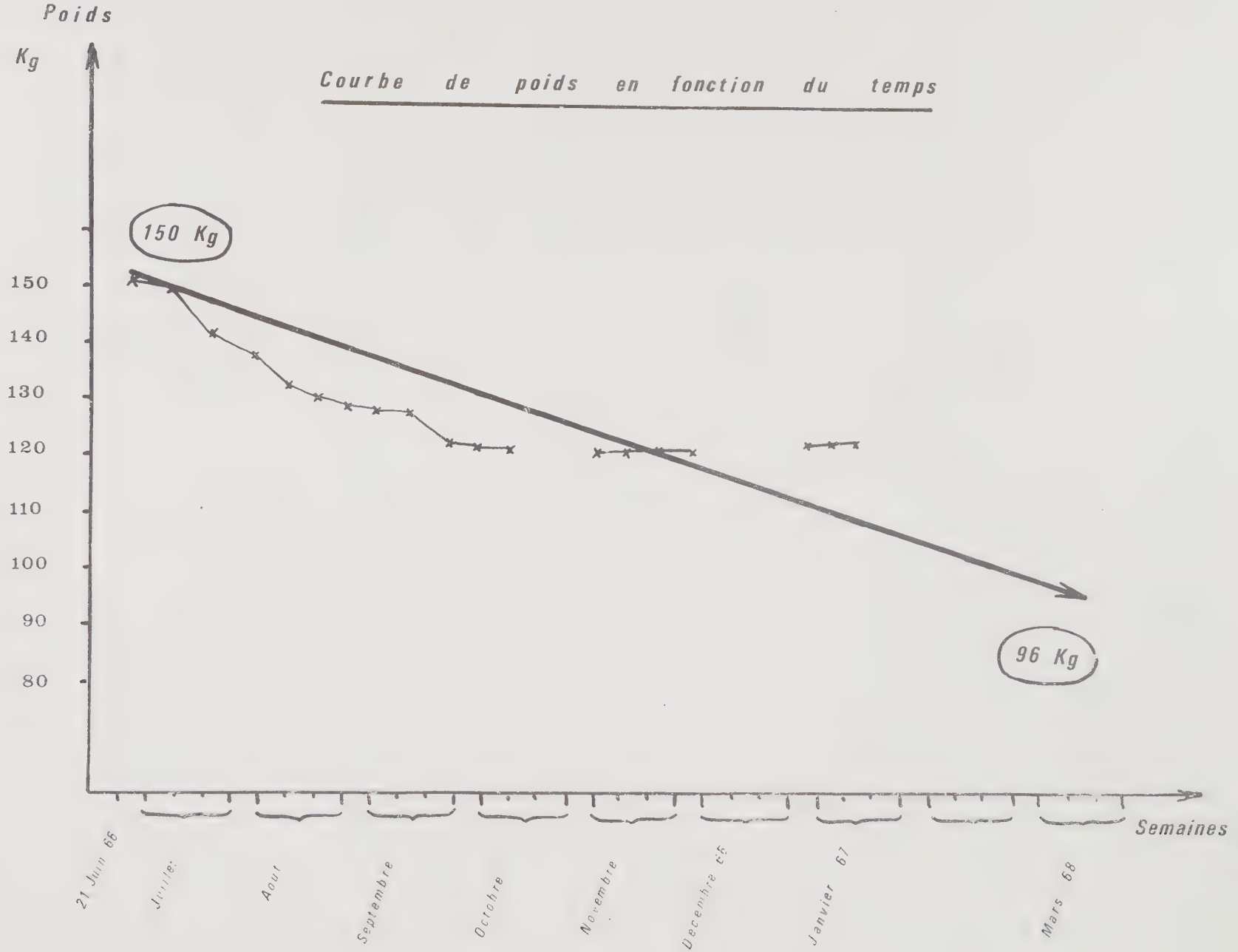
- aucune image faisant évoquer l'adénome pancréatique.

CONCLUSIONS :

La situation était complexe et embarrassante chez cette malade dont l'état clinique alarmant nécessitait un traitement d'urgence.

L'hypothèse d'une hypoglycémie par tumeur secrétante du pancréas retient toute notre attention, mais il est impossible d'envisager une exploration chirurgicale poussée en raison de l'obésité monstrueuse de la malade.

C'est alors que, grâce à l'obligeance des Laborat.SCHERING


Poids
Kg
Courbe de poids en fonction du temps
150 Kg
96 Kg
150
140
130
120
110
100
90
80
Semaines
21 Juin 66
Juillet
Août
Septembre
Octobre
Novembre
Décembre 67
Janvier 67
Mars 68

- TRAITEMENT PAR LE DIAZOXIDE -

Le 27 juin est instauré le traitement par le diazoxide. Il est donné par voie orale, à la dose de 300 mg par jour, réparti en deux prises avec un régime hypocalorique et hypoglucidique. La dose d'attaque est arbitrairement choisie, et la dose optima sera fonction de la régularité sur la glycémie et l'amélioration clinique de la malade.

1 - Quels sont les effets constatés sur la glycémie ?

L'effet hyperglycémiant est très net. Il est fonction de la posologie et se fait sentir 12 à 24 heures après le début du traitement (courbe I).

Pour une même dose de diazoxide, un même régime et dans des conditions basales, on note une certaine variation des glycémies, des chutes de la glycémie ne s'accompagnant jamais de symptomes d'hypoglycémie (courbe II).

L'interruption de diazoxide entraîne en 24 ou 36 heures un retour de l'hypoglycémie et des symptômes accompagnateurs (courbe 3 et 3')

2 - Les symptomes sur l'insulinisme ?

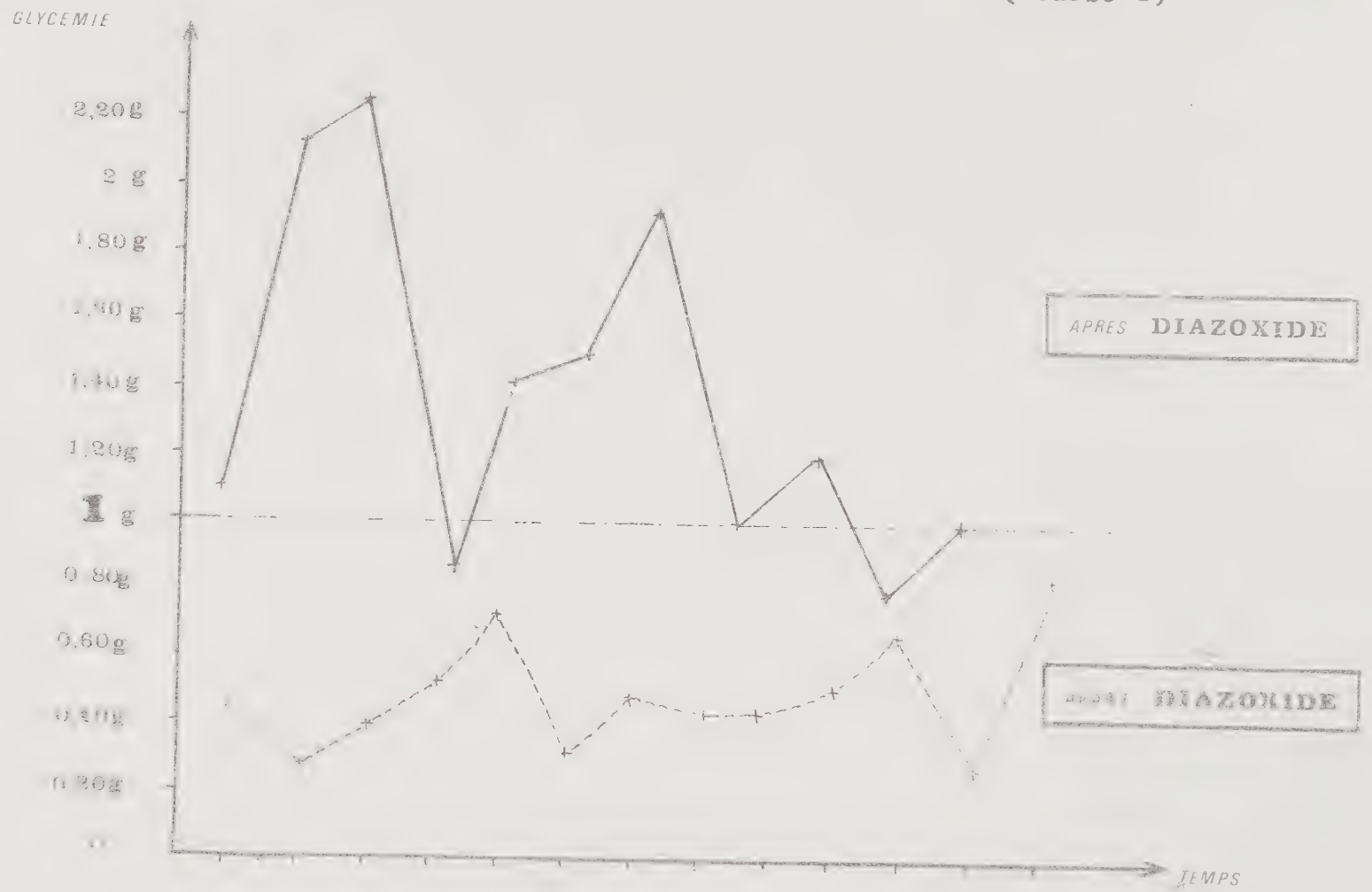
Nous ne possédons pas de nombreux dosages en raison des difficultés pratiques, Nous notons qu'avant le traitement par le diazoxide, l'insulinémie, dosée par la méthode radio-immunologique est franchement élevée (200 MU/ml et après traitement, elle ne paraît pas nettement abaissée.

3 - Quels sont les résultats cliniques ?

Il en résulte une amélioration générale des réactions du malade.

EFFET HYPERGLYCEMIANT DU DIAZOXIDE

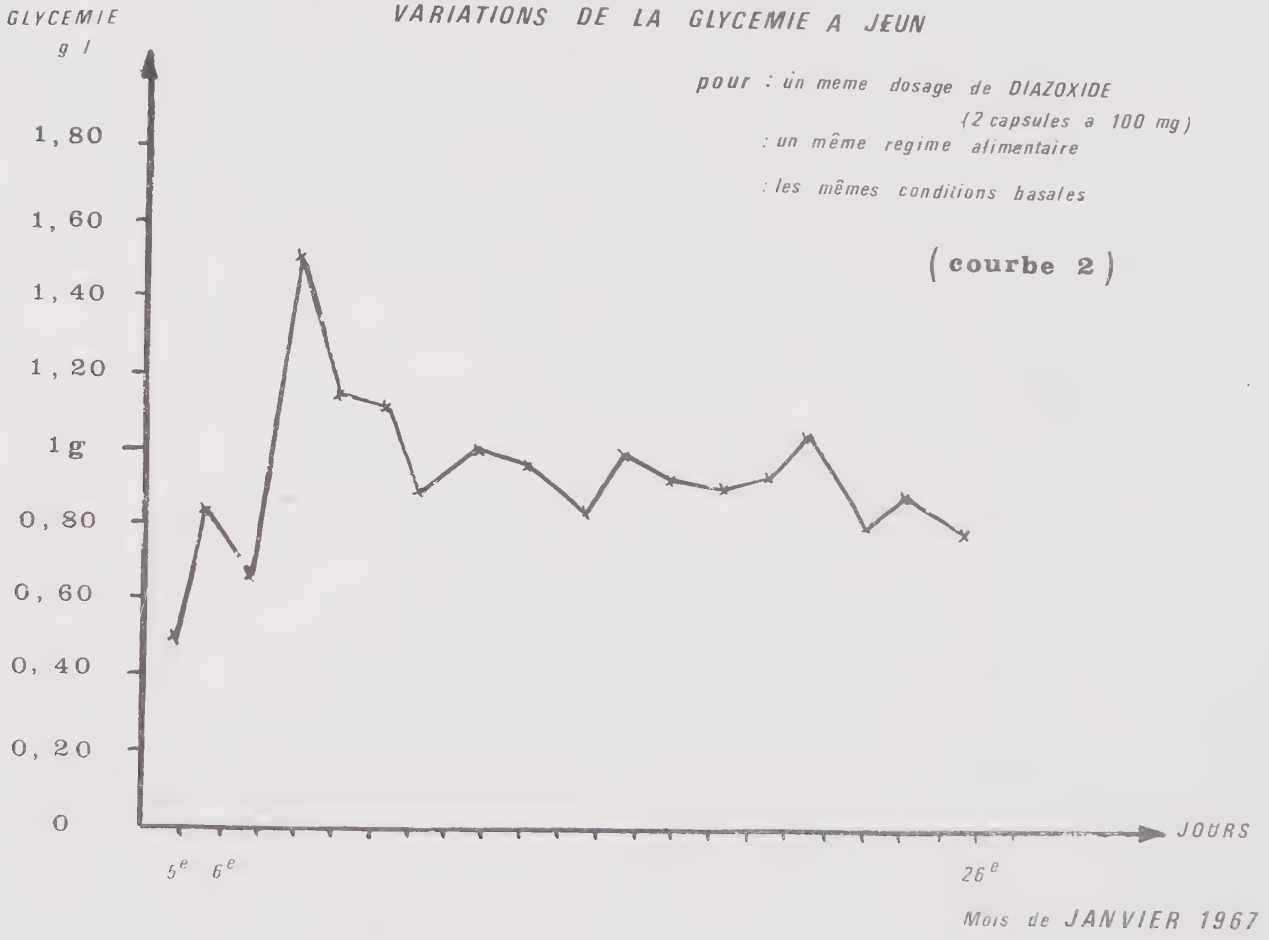
(courbe 1)



Comparaison des taux de glycémie pendant 1 mois pratiqué

avant traitement par le DIAZOXIDE (mois de Mai-Juin. En pointillé)

après " " " " (mois de Juillet 1966. Trait plein)

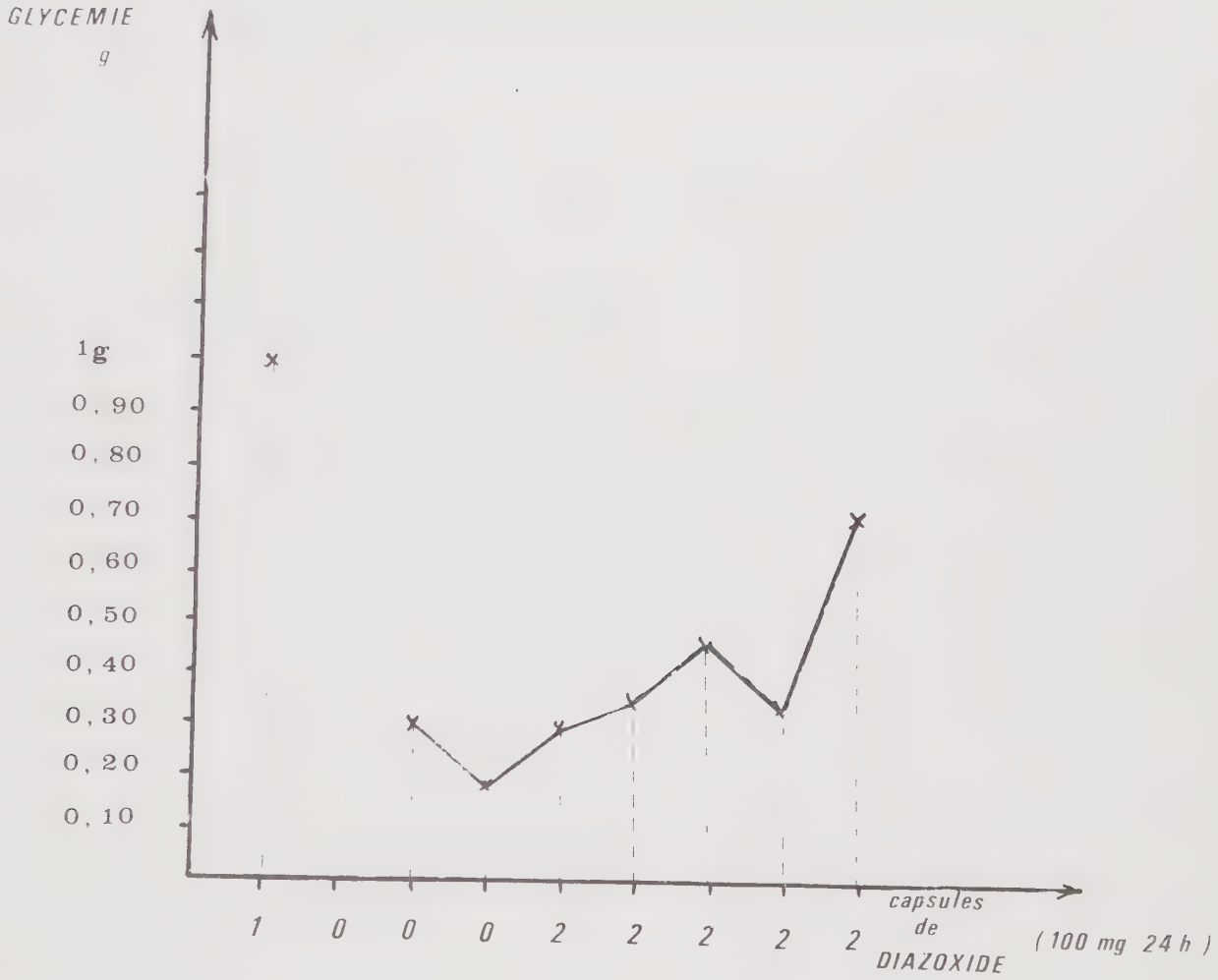


VARIATIONS DE LA GLYCEMIE A JEUN

pour : un meme dosage de DIAZOXIDE
(2 capsules a 100 mg)
: un même regime alimentaire
: les mêmes conditions basales

(courbe 2)

Mois de JANVIER 1967



VARIATIONS DE LA GLYCEMIE EN FONCTION DE LA DOSE DE **DIAZOXIDE** (AVRIL 1968)

(courbe 3)

- CYCLES GLYCEMIQUES -

DEUX CAPSULES à 100 mg de DIAZOXIDE (28 mars 1968)

8 H.30	:	1,11 go/oo
11 H.	:	1,08 go/oo
17 H.	:	1,16 go/oo

ZERO CAPSULE DE DIAZOXIDE (14 Avril 1968)

7 H.	:	0,30 go/oo
11 H.	:	0,59 go/oo
17 H.	:	0,57 go/oo

Dès que l'on est arrivé à maintenir une glycémie stable, toute la symptomatologie fonctionnelle a disparu. La malade se sent revivre, elle sort de son état semi-comateux, n'est plus sujette à des périodes d'obnubilation. Elle est capable après plusieurs mois de traitement d'avoir une activité normale de femme d'intérieur, et une alimentation normale.

D'autre part, l'effet est spectaculaire sur l'obésité. Le poids qui dépassait 150 kgs en 1966 atteint celui de 96 Kgs en 1968. L'obésité pouvait être expliquée par le renforcement croissant de la ration alimentaire et par une déviation accrue des hydrates de carbone, et,d'autre part, la suralimentation sucrée aggravait aussi les malaises hypoglycémiques. La perte de poids se fit très progressivement, trois facteurs paraissent être responsables de cet amaigrissement; le régime normal, l'activité physique augmentée et le diazoxide.

Peu d'effets secondaires ont été constatés. On suivit soigneusement toutes les variations des constantes chimiques du sang, des humérations globulaires, des analyses d'urines.

1) - Un gros oedème des membres inférieurs apparut en cours de traitement, très facilement résorbé par l'association aux 300 mg de diazoxide de 1 comprimé de Chlorothiazide.
2) - Pas de modification de la pression artérielle chez cette malade modérément hypertendue.
3) - L'acide urique varie aux environs de la normale : 57 mg - 44 mg.
4) - Aucune altération hématologique, en particulier pas de neutropénie, ni éosinophile.
5) - Pas d'hirsutisme.

Après deux ans de traitement par le Diazoxide, nous n'avons remarqué aucun effet défavorable imputable au Diazoxide.

- CONCLUSIONS -

1 - Le Diazoxide est un dérivé sulfamidé benzothiodiazolé ou le méthyl 7 chloro 1,2,4 benzothioadiazine 1 - 1 dioxyde.

2 - Son action hyperglycémiante est due à l'nhibition de la secrétion insulinique du pancréas et à la stimulation de la secrétion des catécholamines.

3 - Sa propriété hyperglycémiante justifie son application à des fins thérapeutiques; ce qui nous a décidé à l'expérimenter dans une hypoglycémie sévère probablement d'origine pancréatique.

La malade présentait des accidents hypoglycémiques allant de la simple obnubilation à la perte de conscience. La glycémie variait aux environs de 0,30 g/L. Le 27 juin 1966 est institué le traitement par le Diazoxide en raison de l'état d'urgence et de l'impossibilité de toutes explorations chirurgicales (la malade pèse 150 Kgs.)

L'effet hyperglycémiant se fait sentir dans un délai de 12 à 24 H. avec des prises orales variant de 100 à 300 mg. Effet stable, corrigeant tous les symptomes de l'hypoglycémie: disparition des périodes d'obnubilation, des céphalées, sueurs Le poids est de 90 kgs en 1969 et la glycémie est aux environs de 1 g/L. avec une alimentation normale.

La tolérance est excellente. La malade mène chez elle une vie normale, respectant une surveillance hospitalière régulière.

Le mécanisme d'action du Diazoxide n'est pas nettement illustré dans notre observation en raison des difficultés pratiques pour doser l'insuline. D'autre part, on ne remarque pas d'élèvation notable des catécholamines.

4)- Peut-on raisonnablement continuer le traitement indéfiniment ? Y aura-t-il une résistance ou l'induction d'un diabète permanent et irréversible ?

Dans notre observation, le résultat se maintient depuis 2 ans 1/2. La facilité de prescription, l'hostilité de la malade à une intervention chirurgicale, ses risques et l'incertitude du résultat nous paraissent légitimer la poursuite du traitement.

5)- Il nous paraitrait souhaitable que le Diazoxide soit expérimenté sur une grande échelle dans toutes les formes d'hypoglycémies.

- B I B L I O G R A P H I E -

LOUBATIERES A., MARIANI M.M., RIBES G & MALBOSC H. de

Etude expérimentale d'un sulfamide hyperglycémiant : le Diazoxide.

C.R. Soc. Biol.
160, 165
Paris, 17 Janvier 1966

LOUBATIERES A. ALRIC R., MARIANI M.M., MALBOSC H de & RIBES G.

Le Diazoxide exerce expérimentalement une action inhibitrice sur la secrétion basale d'insuline.

C.R. Soc. Biol.
160, 168
Paris, 17 Janvier 1966

LOUBATIERES A., MARIANI M.M. & ALRIC R.

Analyse des mécanismes impliqués dans l'action hyperglycémiante du Diazoxide.

C.R. Acad. Sci.
262 (série D), 1792
Paris 28 Mars 1966

LOUBATIERES A., ALRIC R., MARIANI M.M.

Démonstration de l'action inhibitrice directe du Diazoxide sur la secrétion d'insuline par le pancréas.

C.R. Acad. Sci.
262 (série D), 2096
Paris, 9 Mai 1966

LOUBATIERES A., MARIANI M.M. & ALRIC R.

Libération de catécholamines et freination de l'insulino-secrétion dans l'action hyperglycémiante du Diazoxide.

Com. IIè Réunion Association européenne pour l'étude du diabète
Diabetologia
2, n°3, 209
Aarbus, 6/8 juillet 1966

LOUBATIERES A., MARIANI M.M., RIBES G., MALBOSC H. de & RONDOT A.M.

Action stimulante et indirecte du Diazoxide sur l'adrénaline-secrétion. Absence de potentialisation par cette substance des effets propres de l'adrénaline sur la glycémie.

C.R. Soc. Biol.
160, 1630
Paris, 18 Juillet 1966

LOUBATIERES A., MARIANI M.M., ALRIC R. & CHAPAL J.

Effets du Diazoxide sur la secrétion d'insuline étudiés par les méthodes de dosage biologique et immunologique.

C.R. Soc. Biol.
160, 1635
Paris, 18 Juillet 1966

LOUBATIERES A., MARIANI M.M., & ALRIC R.

Analyse expérimentale du mécanisme de l'action hyperglycémiante du Diazoxide
IIIe Congrès internation de Pharmacologie
Abstract n° 87, 35
Sao-Paulo, 24/30 Juillet 1966

LOUBATIERES A., MARIANI M.M., ALRIC R., & CHAPAL J.

Les dosages biologiques et immunologiques de l'insuline démontrent que le Diazoxide freine l'insulino-secrétion.

C.R. Acad. Sci.
263 (série D), 687
Paris, 22 Aout 1966

LOUBATIERES A.

Démonstration expérimentale du mécanisme d'action d'un sulfamide hyperglycémiant : le Diazoxide. Fondements de son utilisation pour le traitement des hypoglycémies graves dues à l'hypersecrétion d'insuline.

Bull. Acad. nat. Méd.
150, 591
Paris, 15 Novembre 1966

LOUBATIERES A., MARIANI M.M., & ALRIC R.

Démonstration of the action of Diazoxide on insulin secretion, médullo-adrénal secretion and on the liberation of catecholamines.

Symposium 4/6 Janvier 1967 (sous presse)
Ann. N.Y. Acad. Sci.
1967

LOUBATIERES A., MARIANI M.M., CHAPAL J., A.M. & NGUYEN CONG VINH

Modifications du contenu en catecholamines des tissus chez les rats traités chroniquement par le Diazoxide.

C.R. Soc. Biol.
Paris, 30 Janvier 1967 - sous presse -

LOUBATIERES A., MARIANI M.M. et RIBES G.

Bases expérimentales pharmacodynamiques et cliniques du traitement de l'hypoglycémie par le Diazoxide

La Presse Médicale
75 - n° 15 page 725
25 Mars 1967

DECOURT J. & de GENNES J.L.

Action du Diazoxide dans un cas grave d'hyperinsulinisme dû à un carcinome langerhensien opéré mais compliqué de métastases hépatiques.

Bull. Acad. nat Méd.
150, 604
Paris 1966

PARAF A., RAUTUREAU J. & TEXIER J.

Hypoglycémie et cancer primitif du foie. Dosages hormonaux. Action du Diazoxide

Bull et Mém. de la Soc. Méd. des Hopitaux
n°2
1967

ROSSELIN G., ASSAN R., FREYCHET P., DOLAIS J.& TCHOBROUTSKY G.

Insuline, glucagon et hormone somatotrope plasmatique dans cinq cas de tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes. Revues de la littérature.

La Presse Médicale
75 - n°21 page 1045
29 Avril 1967

DARNAUD Ch., DENARD Y., MOREAU G., FREXINOS J., BEN ABDERRASIK A.

Fibrosarcome rétropéritonéal hypoglycémiant traité par le Diazoxide.

Le diabète
15 - n°3 - pages 211 à 217
juillet-septembre 1967

PARAF A., RAUTUREAU J., BENABADJI A.

Hypoglycémie et cancer primitif du foie. Dosages hormonaux. Action du Diazoxide.

Revue Médico-chirurgicale des maladies du foie, de la rate, pancréas juin 1967

LOUBATIERES A., MARIANI M.M., ALRIC R., de MALBOSC H. RIBES G, CHAPAL J.

Pharmacodynamie et applications thérapeutiques d'un sulfamide hyperglycémiant : le Diazoxide.

La revue de Médecine,
Juin 1967.

LOUBATIERES A.

Relations entre la structure moléculaire et l'activité hypoglycémiante des améno-benzène sulfamido-alkythiodiazols.

C.R. Soc. Biol.
1944, 138, 830

LOUBATIERES A.

Physiologie et pharmacodynamie de certains dérivés sulfamidés hypoglycémiants. Contribution à l'étude des substances synthétiques à tropisme endocrinien.

Thèse Doctorat es-sciences, Montpellier
ler juin 1946, n°86, 93 pages, 16 figures, Causse, Graille et Castelnau
édit. Montpellier

DIAZOXIDE - ORAL ADMINISTRATION

Références

1961

CONNAY J., et al Hémodynamic effects of a sodium-retaining thiazide derivative : Preliminary observations. Paper presented at 34th Annual Meeting,Central Soc for Clin. Res.,
Chicago, Illinois, Nov. 3 and 4 th, 1961. Abs.J.Lab.& Clin. Med.58 : 809-10, Nov.1961.

RUBIN, ALAN A., et A.,et al. New class of antihypertensive agents Sciences 133 : 2067, June 30, 1961.

1962

DOLLERY C.T. Action of Diazoxyde
British Medical journal. August 4, 1962 pag. 337

DOLLERY C.T., PENTECOST B.L. and SAMAAN N.A.
Drug Induced diabete
Lancet 2-735-37, oct. 13, 1962

HOLLANDER, WILLIAM, et al. The antihypertensive action of diazoxide, a nondiuretic benzothiadiazine. Paper presented Federation of Am. Soc. for.Exper. Biol., Atlantic City, N.J. April 14-18 1962. Abs.Fed.proc.21 : 178,1962.

HOLLANDER W., et al The antihypertensive activity of a nondiuretic benzothiadiazine, diazoxide. Paper presented Am. Coll. Physicians, April 9-13, 1962

HUTCHEON, DUCAN E., et al. Antihypertensive properties of diazoxide in cases of essential hypertension. Paper presented at Fédération of Am. Soc. for. Exper. Biol. Atlantic City, N.J. April 14-18, 1962. Abs.Fed.Proc.21 : 115, 1962.

KERT, M.J. et al. Clinical evaluation of a new nondiuretic benzothiadiazine (SRG-952I3) in ambulatory hypertensive patients.
Current Therap. Res. 4: 399-403, Aug. 1962 (tablets)

RUBIN A.A., et al Pharmacology of diazoxide, an antihypertensive chlorothiazide analogue devoid of diuretic activity. Canad. M.A.J. 87 : 1306-10, Dec. 22,1962

1963

BARTORELLI C., et al Hypotensive and renal effects of diazoxide, a sodium-retaining benzothiadiazine compound. Circulation 27 : 895-903, May 1963.

FREED, CHARLES S., et al Mechanism of anti-hypertensive action of thiazides Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 112 : 735-37, March 1963.

LOCKWOOD, CHARLES H., et al. Diazoxide therapy in hypertension. Am.J.M.Sc. 245 : 312-18, Sept. 1963 (tablet)

PARMLEY, WILLIAM W., et al. Thiazide-induced hyperglycemie : clinical and experimental data. Paper presented meeting Johns Hopkins Hosp. 113 : 33-34, July 1963 (stomach tube)

SAMAAN N., DULLERY C.T., FRASER Diabetogenic action of benzo - thiadiazine. The Lancet 1963, Décember 14 p. 1244 à 1247.

TAYLOR, RICHARD M. Renal aspects of certain antihypertensive agents. Angiology 14 : 79-83, Feb 1963 (intubation)

WOLFF, FREDERICK W. et al. Aetiological factora in benzothia-diazine hyperglycemie. Lancet 2 : 69, July 13, 1963.

WOLFF F.W., LANGDRON R.G., RUEBNER C., HOLLANDER C. and SKOGLUND R.D.
A new form of expérimental Diabetes - Diabetes 1963, 12 335 - 338.

WOLFER M.J., et al Klinische und hamodynamische Untersuchungen uber eine neue antihypertensive Substanz aus der Thiazi-dreine chne diuretische Wirkung.
Arzneimittel - Forsch. 13 : 748 - 56, sept 1963

1964

DRASH A. and WOLFF F. Drug therapy in leucine sensitive hypo-lycemia. Metabolism 13 487-492 - 1964.

FIELD J.B., and MANDELL S Effects of thiazides on glucose upstabre and oxidation of ret muscle and adipore tissue. Metabolism 13 : 959 - 63, 1964

FINNERTY, FRANK A. Clinical hemodynamics and pharmacodynamics of toxemia. Circulation 30 : 63 - 65, Aug.1964, suppl.2

JONES R.C. ROEFF R.J., and WILSON W.R. effect of guanethidive and adrenal medullation on hyperlycemic responsesto diazoxide in rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 117 : 572-74, 1964

KVAM, DONALD G et al. Studies on diazoxide hyperglycemia. Diabetes 13 : 639-44, Nov-Déc. 1964

OKUN R. et al. The hyperglycemic effects of hypotensive drugs J. Chron. Dis. Vol.17 p. 3I-39, 1964

TABACHNICK, I.I.A. et al. The effect of a benzothiadiazine, diazoxide on carbohydrate metabolism, by I.I.A. Tabachnik, A. Gulbenkian, and F. Seidman. Diabetes 13: 408-18, July-Aug. 1964

TAYLOR, RICHARD M., et al. Studies on the renal pharmacology of diazoxide, an antidiuretic benzothiadiazine, by Richard M. Taylor and Alan A. Rubin. J. Pharmacol. & Exper. Therap. 144 : 284-92. May 1964.

WOLFF, FREDERICK Diazoxide hyperglycemie and its continued relief by tolbutamide. Lancet 1: 309-10, Feb. 8, 1964

WOLFF F.W. et al Etiological studies and nouvel application of diazoxide hyperglycemia. Abs.Clin. Res.12:282, April 1964

WOLFF F.W. and PARMLEY W.W. Further observations concerning the hyperglycemic actionty of benzothiadiazines.
Diabetes March - April, 1964 p. 115-121

1965

BLEICHER S.J. et al. Effect of diazoxide on carbohydrate metabolism. Paper presented at the Am.soc.for.Clin. Investigation. Atlantic City, N.J., May 3, 1965. Abs. Clin.Res 13 : 319, April 1965.

CALESNICK, BENJAMIN et al Importance of dissolution rates in producing effective diazoxide blood levels in man, by Benjamin Calesnick, Bernard Katchen and Jack Black. J. Pharm.Sc 54 : 1277-80, Sept. 1965 (capsules,tablets).

ERNESTI, MANFRED et al. Control of hypoglycemie with diazoxide and human growth hormone. Lancet 1 : 628-30, March 20,1965 (i.v.) preparation dissolved in water & by mouth).

ERNESTI M. MITCHELL M.L., RABEN M.S. et GILBOA Y. Contrôle de l'hypoglycemie par le diazoxyde et l'hormone de croissance humaine.
Lancet, 20 Mars 1965, n° 7386, 628-630

FAJANS S., FLOY J.C., RULL J. GUNTSCHE and CONN J.W.

Evidence that de creased insulin secretion contributes to benzothiadiazine induced hypoglycemia
Program of the 47 th Meeting of the Endocrine Society
New York City, p.66 June 17-19-1965

GILLENWATER, JAY Y. Antidiuretic properties of chlorothiazide in diabetes insipidus dogs. Metabolism 14 : 539-58, April 1965

GOLDNER M.G. et al. Thiazide therapy for organic hypoglycémia
Proc. 6 th Pan American Congress of Endocrinol. Mexico, D.F. Oct. 10-15, 1965, pp E 192.

GOLDNER, MARTIN G. et al. Uber Thiazid-Hyperglykamie. Arztl. Forschung 19 : 170-74, 1965

LUNDIVALL O. and JOHNSSON S. Insulona teated with diazoxide.
Nord Med. 73 : 53-56, 1965

MARHS V. ROSE F.C. and SAMOLS E. Hyperinsulinisme du un insulinome metastasant. Traitement par le Diazoxide.
Proc. Roy. Soc. Med. aout 1965, 58, n°8, 577, 578

MENG K. et al. Investigations on the rat on the problem of the diabetogenic effect of saluretics. Arch. exp. Path. u. Pharmak. 251 : 433-444, 1965.

SELTZER M.S. and ALLEN E.W. Inhibition of insulin secretion in "diazoxide diabetes". Diabetes 14 : 439, 1965

SMITH H.M. et al. The relations hip between diazoxide dose form and diazoxide blood levels, and the glucose tolerance in human subjects by H.M. Smith, J. Black S., Symchowicz, and B.Calesnick Paper presented Am. Coll. of Clin. Pharmacol. & Chemotherapy, Chicago, Illinois, Nov.3-4, 1965. Abs.J. New Drugs 5 : 262, July-August.1965. (solution, suspension, capsules).

STANTON H.C., et al. Hypotensive actions of drugs on unanesthetized normotensive and "metacorticoid" hypertensive rats determined by a direct recording technique. Arch.internat.pharmacodyn. 154 : 351-63, April 1965.

STAQUET M. YABO R., VIKTORA J. and WOLFF F. an adrenergic mechanism for hyperglycemia induced by diazoxide.
Metabolism 14 : 1000-1009, 1965

STAQUET Maurice et al. The effect of thiazides on the blood sugar of alloxanized and suballoxanized rats. Metabolism 14 : 1307-10, Dec. 1965 (stomach tube).

YABO R., et al. Studies concerning the hyperglycemic effects of diazoxide and its mode of action. Diabetes 14 : 591-94 Sept. 1965.

1966

COMBS, JEROME T., et Al. New syndrome of neonatal hypoglycemia : association with visceromenalgy, macroglossia, microcephaly and abnormal umbilicus. New england J. Med. 275 : 236-43, Aug. 4, 1966

DECOURT J. et GENNES J.L. de Action du diazoxide dans un cas grave d'hyperinsulinisme dû à un carcinome langerhansien opéré mais compliqué de métastases hépatiques.
Bull. Acad. Nat. Med. 1966, 130 n° 30-31, 604-606

DRASH, ALLAN L. Treatment of hypoglycemia in infancy and childhood. Mod. Treat. 2 : 362-85, March 1966.

EHRLICH, EDWARD N. et al. Adrenocortical responses in humans to ethacrynic acid, hydrochlorothiazide, and diazoxide. Paper presented Central Soc. for. Clin. Research, 39 th Annual Meeting, Chicago, III. Nov. 4-5, 1966. J. Lab.& Clin. Med. 63 : 871, Nov.1966

GRABOR, ALAN et al. Clinical use of diazoxide and mechanism for its hyperglycemic effects. Diabetes 15 : 143-48, March 1966.

JAIRER and GERSHBERG : Leucine sensitive hypoglycemia.
Treatment with zinc glucagon and corticosteroïdes.
Americain Journal of medicine 1966, 41, 4, 638-644

FRERICHS H. and CREUTZFELDT W. pharmacological control of insulin secretion in hyperinsulinism. Diabetologia 1966, 2 n°2 pa 150

HOWELL S.L. and TAYLOR K.W. Effects of diazoxide on insulin secretion in the Lancet, 1966, 1, 128

KAESS H. et al. Mechanismus der gesteigerten glykogenolytischen Wirkung des Diazoxids im Kaliummangel. Arch. Exner.Path. u. Pharmakol. 253 : 395-401, March 25, 1966.

LOSERT W.,et al. Die Beteiligung des Insulins an der Diazoxid-Hyperglykamie. Arch. Exper.Path. u. Pharmakol. 253 : 388 - 94,

SAMOLS E. Le traitement de l'hypoglycemie par le diazoxide
Proc. Roy. Soc. Med. sept. 1966, 59 n° 9, 811-814, 6 fig.

SCHULTZ G. et al. Biochemische Grundlagen der Diazoxid-Hyperglykamie
Arch. Exper.Path. u. Pharmakol. 253 : 372-87, March 25, 1966

SCHULTZ G. et al. Vergleichende Untersuchungen uber den Einfluss von Diazoxid Hydrochlorothiazid und Furosemid auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Ratte. Arch.Exper.Path. u Pharmakol. 255 : 74-76, July 13, 1966.

SPERGEL, GABRIEL, et al. Effects of diazoxide administration on plasma glucose, insulin, and lipids in von Cierke's disease. Diabetes 15 : 406-10, June 1966 (solution)

UNGER, ROGER H. Treatment of hypoglycemia associatied with pancreatic and extra-pancreatic tumors. Mod. Treat 3 :386-98, March 1966.

ZARDAY, ZOLTAN et al. The effect of diazoxide on catecholamines. Metabolism 15 : 257-61, March 1966.

Traitement de l'hypoglycemie par le Diazoxide - Med. et Hyg. 21 Dec.1966, 24, nº 760, 1307.

1967

DEROT M.; ROSSELIN G., TCHOBROUTSBRY G., ASSAN R. et RATHERY M. Insuline, glucagon et somatotrope plasmatique dans quatre observations d'hypoglycemie par adénome langerhansien. Marseille Médical, 1967, nº 1; 104, 83-90.

Le Diazoxide : un sulfamide hyperglycémiant par Guy GRAND Revue du Praticien, Tome XVII nº 15, p. 2144, 21 mai 1967

DIAZOXIDE-TUMORS, EXTRA - PANCREATIC

Références

1966

MARKS, VINCENT et al. Hypoglycemia of non-endocrine origin (non-islet cell. Tumours). Proc. Rov. Soc.Med. 59 : 338-40, April 1966.

UNGER, ROGER H. Treatment of hypoglycemia associated with pancreatic and extra-pancreatic tumors. Mod. Treat. 3 : 386-98, March, 1966 (oral)

1967

FIELD, JAMES B. Clinical and physiological studies using diazoxide in the treatment of hypoglycemia. Paper presented N.Y. Acad. Sc. Conf. on Diazoxide and the Treatment of hypoglycemia N.Y. Jan 5-6, 1967 (malignant mesothelioma).

MITCHELL, MARVIN et al. Influence of hormones on the action of diazoxide. Paper presented N.Y. Acad. Conf. on Diazoxide and the Treatment of hypoglycemia. N.Y. Jan. 5-6, 1967. Hypoglycemia caused by seminal vesicle tumor initially responsive but later became uncontrolled).

SCHWARTZ T.B., et al. Expérience with diazoxide in the treatment of spontaneous organic hypoglycemia. Paper presented N.Y. Acad. Sc. Conf. on Diazoxide and the Treatment of hypoglycemia; Jan. 5-6 1967 (hemangiopercytoma).

Vu, le Président de Thèse :

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de
CAEN

E R R A T U M

Page 26 - Bas de Page

LIRE : C'est alors que, grâce à l'obligeance des Laboratoires SCHERING, est institué le traitement par le DIAZOXIDE.